

КОСТНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ И ЕГО РЕГУЛЯЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

BONE METABOLISM AND ITS REGULATION IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLERODERMA

*Yu. Ivanova
O. Bugrova
K. Nagornova
I. Polishchuk*

Summary. A total of 65 patients with systemic scleroderma (SSc) and an average 5-year [3;10] course of the disease were studied to evaluate bone mineral density (BMD) and markers of bone metabolism (osteocalcin, b-CrossLabs) and its regulators (osteoprotegerin and soluble ligand of soluble receptor activator of nuclear factor kB ligand (sRANKL) in the blood serum. The major part of the studied group included women: 20 (31%) women before menopause and 39 (60%) women after menopause. The average duration of the disease was 7.0 [5;18] years. The control group included 35 relatively healthy people selected by copy-pair method. Diagnostics of osteoporosis (OP) was performed with a dual energy X-ray densitometer (OsteoSYS DEXXUM T) in standard areas. The levels of interleukin 6 (IL-6), markers of bone metabolism osteocalcin (OK), b-CrossLabs and its regulators osteoprotegerin (OPG) and sRANKL were measured in the blood serum by enzyme immunoassay. The obtained data were statistically processed in STATISTICA 12 software. There was a significantly high level of IL-6, decreased level of OC and elevated level of sRANKL among patients with SSc compared to healthy volunteers. The levels of b-CrossLabs and OPG in the blood serum were comparable to the control group. There were no significant differences in the studied parameters in women depending on the presence or absence of menopause. The analysis of the studied parameters considering the clinical course of SSc revealed changes in the markers of bone metabolism and its regulators showed a significant decrease in the intensity of osteogenesis, especially in patients with severe course and high activity of SSc.

Keywords: osteoporosis, systemic scleroderma, interleukin-6, osteocalcin, b-CrossLabs, osteoprotegerin, soluble ligand of soluble receptor activator of nuclear factor kB ligand.

Иванова Юлия Юрьевна

Ассистент, ФГБОУ ВО «Оренбургский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ
rotanchuk-1994@bk.ru

Бугрова Ольга Викторовна

Д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Оренбургский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ

Нагорнова Ксения Александровна

К.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Северо-Западный
государственный медицинский университет имени
И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ

Полищук Инна Сергеевна

Врач-ревматолог, ГАУЗ «Оренбургская областная
клиническая больница»

Аннотация. С целью оценки минеральной плотности кости (МПК) и маркеров костного метаболизма (остеокальцина, С-концевых телопептидов) и его регуляторов (остеопротегерина и растворимого лиганда рецептора активатора нуклеарного фактора каппа-Б) в сыворотке крови у пациентов с системной склеродермией (ССД) было обследовано 65 пациентов с ССД со средней длительностью болезни 5 [3;10] лет. Большую часть больных составили женщины: 20 (31%) в периоде доменопаузы и 39 (60%) — в постменопаузе со средней длительностью постменопаузального периода 7,0 [5;18] лет. В контрольную группу вошли 35 относительно здоровых лиц, подобранных по типу копи-пара. Диагностика остеопороза (ОП) была выполнена на двухэнергетическом рентгеновском денситометре (OsteoSYS DEXXUM T) в стандартных областях. Уровень интерлейкина 6 (ИЛ6), маркеров костного метаболизма — остеокальцин (ОК), С-концевые телопептиды и его регуляторов — остеопротегерина (ОПГ), растворимого лиганда рецептора активатора нуклеарного фактора каппа-Б- (РАНКЛ) — в сыворотке крови определены методом ИФА. Полученные данные были подвергнуты статической обработке (программы STATISTICA 12). Среди больных ССД достоверно чаще наблюдался ОП, чем среди относительно здоровых лиц. У пациентов с ССД наблюдался достоверно высокий уровень (ИЛ-6), сниженный — ОК и повышенный — РАНКЛ. Содержание С-концевых телопептидов I типа и ОПГ в сыворотке крови было сопоставимым с контролем. Не было значимых различий изучаемых показателей у женщин в зависимости от наличия или отсутствия менопаузы. Анализ исследуемых параметров в зависимости от клинического течения ССД выявил изменение маркеров костеобразования и его регуляторов, результатом чего явилось преимущественное снижение интенсивности костеобразования, особенно в условиях более тяжелого течения и высокой активности ССД.

Ключевые слова: остеопороз, системная склеродермия, интерлейкин-6, остеокальцин, С-концевые телопептиды, остеопротегерин, растворимый лиганд рецептора активатора нуклеарного фактора каппа-Б.

Актуальность

Остеопороз (ОП) — заболевание скелета, характеризующееся снижением минеральной плотности кости, нарушением микроархитектоники костной ткани и повышенным риском переломов при минимальной травме [1]. Согласно данным литературы, многие ученые отмечают повышенную частоту встречаемости ОП среди больных системной склеродермией (ССД) — заболевания, характеризующегося усиленным фиброзообразованием, выраженными вазоспастическими реакциями и поражением внутренних органов и тканей, включая опорно-двигательный аппарат [2]. Некоторые авторы рассматривают ССД как потенциальный фактор риска развития вторичного ОП [3,4,5,6,7,8]. Однако на сегодняшний день не выявлены точные причины и механизмы снижения минеральной плотности кости (МПК) у пациентов с ССД. Ряд авторов связывают данное осложнение в большей степени с популяционными факторами риска, по мнению других ученых, причиной развития ОП являются различные клинические особенности ССД (форма болезни, степень активности и фиброза, поражение внутренних органов [3,4,5,6,7], а также, возможно, повышенный уровень провоспалительного цитокина — интерлейкина –6 (ИЛ6), участвующего, как в патогенезе ССД, так и костном обмене [9,10, 11], хотя роль ИЛ6 в развитии ОП при ССД мало изучена [9, 10, 11]. Так, в работе Ali Taylan et al. 2018 г., авторы отметили статистически более высокие показатели ИЛ-6 у больных ССД по сравнению с контролем, однако уровень ИЛ-6 не коррелировал с минеральной плотностью кости (МПК) у больных ССД [10].

Ведущую роль в развитии ОП отводят системе РАНКЛ/РАНК/ОПГ, большинство работ свидетельствует о повышенной экспрессии РАНКЛ и ИЛ-6 при ССД, в то время как средний уровень ОПГ в крови пациентов сопоставим с концентрацией ОПГ у относительно здоровых лиц [10]. При этом состояние маркеров костного метаболизма при ССД оценивают по-разному: может наблюдаться увеличение уровня остеокальцина (ОК) сыворотки как отражение повышенной активности остеобластов, способствующих формированию кости, констатируется и нормальное содержание ОК [12]. Активность остеокластов по параметрам резорбции кости, изучалась лишь в единичных работах, полученные результаты также не всегда совпадают [10,13]. Остается неясным, ввиду каких причин превалирует тот или иной процесс при ССД, и какой фактор в большей степени способствует повышенной экспрессии РАНКЛ и запуску остеокластогенеза, что требует дальнейшего изучения вопроса для определения ведущего механизма патогенеза остеопороза у больных ССД.

Цель

Оценить минеральную плотность кости у пациентов с системной склеродермией, маркеры костного метабо-

лизма (остеокальцина, С-концевых телопептидов) и его регуляторов (остеопротегерина и растворимого лиганда рецептора активатора нуклеарного фактора каппа-В) в сыворотке крови.

Материал и методы

В исследование включено 65 больных с достоверным диагнозом ССД согласно критериям Американской коллегии ревматологов и Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR, 2013) со средней длительностью болезни 5 [3;10] лет. Большую часть пациентов составили женщины: 20 (31%) доменопаузальных и 39 (60%) постменопаузальных пациенток со средней длительностью постменопаузального периода 7,0 [5;18] лет, а также 6 (9%) мужчин. Средний возраст наступления менопаузы у женщин — 45 [43;49] лет. Согласно классификации ССД, у 50 (77%) человек диагностирована диффузная форма болезни, у 15 (23%) — лимитированная форма ССД. У 33 (51%) больных наблюдалось хроническое, медленно прогрессирующее течение, у 31 (47%) человека — подострое и только у 1 (2%) пациента было острое, быстро прогрессирующее течение ССД. У пациентов с ССД наблюдалась разная степень активности: высокая верифицирована у 27 (42%) больных, умеренная — у 23 (35%) и низкая наблюдалась у 15 (23%) человек. Средний индекс активности (EScSG) без учета уровня комплемента составил 5 [3,5;6,5] баллов. У 39 (60%) больных выявлена стадия развёрнутых клинических проявлений, у 14 (22%) лиц — начальная и у 12 (18%) — поздняя стадия ССД. Поражение кожи в той или иной степени было проявлено у всех пациентов с ССД, средний «кожный счёт» по Роднану составил 20 [12;27] баллов. У 30 (46%) больных был плотный отёк кожи, индурация диагностирована в 21 (32%) случае, атрофия у 14 (22%) лиц с ССД. В связи с преобладанием диффузной формы ССД и стадии развёрнутых клинических проявлений среди данной группы пациентов ожидаемо в большей степени наблюдались лица с поражением внутренних органов. Пневмофиброз диагностирован у 44 (68%) пациентов, поражение пищевода — у 39 (60%) лиц, у 33 (51%) человек — клапанные пороки сердца, уплотнение листков перикарда — у 11 (17%) лиц, нарушение ритма сердца выявлено у 12 (18%) больных, нарушение проводимости — у 19 (29%) пациентов. Большинство — 60 (92%) больных ССД имели поражение суставов в виде полиартрита, псевдоартрита или артралгий. Хроническая склеродермическая нефропатия диагностирована у 5 (8%) больных. Средняя скорость клубочковой фильтрации (СКФ) составила 95 [84;106] мл/мин./1,73 м². Уровень кальция был в норме — 2,29 [2,2;2,4] ммоль/л. Большинству пациентам — 51 (78%) были назначены глюкокортикостероиды (ГКС), средняя доза приема ГКС среди пациентов составила — 7,0 [4;8] мг/сут, средняя длительность — 4,0 [2;7] года. Также 15 (23%) участников исследования принимали метотрексат, 41 (63%) пациент — препараты кальция и витамина Д.

Контрольную группу составили 35 относительно здоровых лиц без признаков острых или хронических воспалительных заболеваний, а также сопоставимых по возрастным и антропометрическим параметрам с пациентами с ССД.

Больным ССД проводилось обследование согласно Российским клиническим рекомендациям 2020 года [2]. Диагностика ОП участникам исследования осуществлялась с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (dualenergy X-ray absorptiometry — DXA) в стандартных по ВОЗ областях: поясничном отделе позвоночника (L1-L4), шейке бедра (ШБ) и проксимальном отделе бедра (ПОБ) на аппарате OsteoSyS DEXXUM T. У постменопаузальных женщин и мужчин старше 50 лет диагноз ОП был выставлен при значении T-критерия $-2,5$ SD и менее, у доменопаузальных пациенток и мужчин моложе 50 лет снижение минеральной плотности кости ниже возрастной нормы определялось согласно значениям Z-критерия [1]. Для диагностики состояния костного метаболизма был определен уровень остеокальцина (ОК) с помощью набора IDS N-MID Osteocalcin ELISA и С-концевых телопептидов I типа (b-CrossLaps) в сыворотке крови иммуноферментным методом с помощью набора IDS Serum CrossLaps ELISA. Помимо этого, в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) оценивалось содержание интерлейкина-6 (ИЛ-6) с помощью набора Human IL-6 Elisa Kit; остеопротегерина (ОПГ), с использованием набора Biomedica Gruppe Osteoprotegerin ELISA; растворимого лиганда рецептора активатора нуклеарного фактора каппа-В (РАНКЛ) с помощью набора Biomedica Gruppe RANKL ELISA. Для обработки данных была использована программа STATISTICA 12.0.

Результаты и обсуждение

У большинства пациентов с ССД — 57 (88%) человек из 65 было диагностировано снижение МПК: у 46 (71%) лиц выявлен ОП, у 11 (17%) — остеопения. Не было изменений МПК только у 8 (12%) больных с ССД. У 32 (49%) больных ОП был диагностирован сразу в нескольких областях: поясничном отделе позвоночника и в бедренных костях. В контрольной группе ОП диагностирован достоверно в меньшей степени: у 11 (31%) человек. Среди контрольной группы преобладали лица с неизменной МПК — 15 (43%) человек, остеопения выявлена у 9 (26%) участников исследования.

У пациентов с ССД уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6) в сыворотке крови был значимо выше, чем у относительно здоровых лиц — 33,6 [8,5;44,3] пг/мл против 5,8 [0,1;9,1] пг/мл соответственно. При этом столь высокие средние значения ИЛ-6 у больных с ССД наблюдались независимо от состояния МПК и составили при ОП — 32,4 [8,1;44,3] пг/мл, остеопении — 36,9 [9,5;46,9] пг/мл,

неизменной МПК — 32,7 [22,7;41,3] пг/мл. Содержание ИЛ6 было сопоставимым у мужчин и женщин с ССД — 28,5 [9,7;41,5] пг/мл и 33,6 [8,4;46,6] пг/мл соответственно, так же, как и у доменопаузальных и постменопаузальных пациенток — 31,9 [7,9;44,3] пг/мл и 36,9 [8,5;46,9] пг/мл соответственно. Анализ содержания ИЛ6 при различных клинических характеристиках ССД: диффузной и лимитированной форме, различной длительности болезни, хроническом, остром или подостром течении; «кожном счёте» менее и более 14 баллов, лечении или отсутствии лечения ГКС, содержание ИЛ-6 у больных ССД не было статистически значимо различным. Уровень ИЛ-6, как параметра системного воспаления, ожидаемо достоверно отличался в зависимости от значения индекса активности EScSG. Так, у пациентов с индексом активности EScSG менее 3 баллов наблюдались достоверно более низкие средние значения данного параметра, чем у больных с индексом активности (EScSG) более 3 баллов — 10,7 [7,4;30,2] пг/мл против 38,2 [8,5;46,9] пг/мл соответственно. Корреляционный анализ показал наличие обратной связи между уровнем ИЛ-6 и остеопротегерина ($R = -0,25$, $p < 0,05$). С денситометрическими показателями (МПК, T- и Z-критерием) достоверной связи не выявлено, что соответствует данным литературы [10].

Средний уровень параметра костеобразования остеокальцина (ОК) у больных ССД был значимо ниже контроля 6,4 [4,9;10,2] нг/мл и 24,5 [11,8;39,5] нг/мл, соответственно. У больных с ССД, имеющих ОП ($n=46$), содержание ОК в среднем составило 6,2 [4,3;7,9] нг/мл и было сопоставимо с пациентами с остеопенией ($n=11$) — 5,5 [4,9;16,2] нг/мл, но значимо ниже, чем у пациентов с нормальной МПК ($n=8$) — 14,4 [11;16,9] нг/мл. Во всех случаях ССД значение ОК было значимо меньше соответствующего контроля здоровых. Уровень ОК в сыворотке крови у доменопаузальных и постменопаузальных пациенток с ССД не имел отличий и составил 5,4 [4,15;9,05] нг/мл и 7,5 [4,9;11,4] нг/мл соответственно, что, очевидно, свидетельствует о снижении костеобразования у женщин с ССД вне зависимости от наличия менопаузы. Интересно, что в контроле уровень ОК был существенно выше у женщин в доменопаузе, чем в постменопаузальном периоде: 17,4 [8,7;33,8] нг/мл и 26,5 [12,5;51,0] нг/мл, соответственно.

При анализе уровня ОК у пациентов с различными клиническими характеристиками ССД было выявлено снижение показателя при более тяжелом течении болезни: у больных с диффузной формой — 5,45 [4,3;9,6] нг/мл, индексом активности (EScSG) более 3 баллов — 5,4 [4,5;9,6] нг/мл, у пациентов, принимавших ГКС — 6,2 [4,3;9,5] нг/мл, что во всех случаях было достоверно ниже уровня ОК в сыворотке крови по сравнению с соответствующими подгруппами пациентов: с лимитированной формой — 7,9 [6,2;12,0], индексом активности

менее 3 баллов — 9,05 [7,5;13,3], при отсутствии приема ГКС — 9,6 [5,3;16,2] нг/мл, $p < 0,05$. Среди пациентов ССД с ОП имела аналогичная динамика показателя костеобразования: достоверно более низкие значения ОК в сыворотке крови также наблюдались у больных с диффузной формой, чем с лимитированной (5,3 [4;7,7] нг/мл против 7,7 [6,85;11,4] нг/мл соответственно), у пациентов с индексом активности (EScSG) более 3 баллов (5,4 [4,3;7,7] нг/мл против 7,9 [7,5;13,3] нг/мл соответственно). Корреляционный анализ выявил наличие взаимосвязи между содержанием ОК в сыворотке крови и уровнем С-концевых телопептидов ($R=0,42$, $p < 0,05$); МПК поясничного отдела позвоночника ($R=0,3$, $p < 0,05$), МПК шейки бедра ($R=0,36$, $p < 0,05$), МПК проксимального отдела бедра ($R=0,54$, $p < 0,05$).

При анализе содержания показателя резорбции костной ткани — С-концевых телопептидов коллагена I типа (b-CrossLaps) в сыворотке крови оказалось, что у больных ССД данный параметр был сопоставим — 0,3 [0,2;0,6] нг/мл с уровнем такового в контроле — 0,35 [0,23;0,5] нг/мл. Содержание С-концевых телопептидов коллагена I типа у пациентов с ССД и ОП ($n=46$) было достоверно ниже — 0,3 [0,2;0,6] нг/мл, чем у больных ССД с неизменной МПК ($n=8$) — 0,65 [0,42;0,8] нг/мл соответственно. Содержание С-концевых телопептидов коллагена I типа у мужчин и женщин с ССД также было значимо отличным: у мужчин наблюдались достоверно более высокие средние значения — 0,6 [0,5;0,6] нг/мл, чем у пациенток с ССД — 0,3 [0,2;0,55] нг/мл. Среди женщин с ССД: у доменопаузальных и постменопаузальных пациенток данный параметр, как и ОК, был сопоставим и в среднем составил 0,25 [0,2;0,5] нг/мл и 0,3 [0,2;0,55] нг/мл соответственно. Индивидуальный анализ показателя обнаружил его повышение выше 0,4 нг/мл у 28 (43%) пациентов ССД; у 19 из них отмечался ОП, трое имели остеопению, 3 — нормальную МПК.

При анализе параметра костной резорбции — уровня С-концевых телопептидов коллагена I типа — у пациентов при различном течении ССД показано, что достоверно более высокие показатели данного параметра наблюдались при лимитированной форме ССД — 0,33 [0,3;0,9] нг/мл; у больных с наименьшей длительностью ССД менее 5 лет — 0,55 [0,2;0,6] нг/мл; индексе активности (EScSG) менее 3 баллов — 0,72 [0,4;0,9] нг/мл; «кожном счёте» менее 14 баллов — 0,57 [0,365;0,8] нг/мл и при отсутствии применения ГКС — 0,55 [0,3;0,6] нг/мл. Корреляционный анализ выявил наличие взаимосвязи между уровнем С-концевых телопептидов коллагена I типа и МПК проксимального отдела бедра ($R=0,27$, $p < 0,05$). Отмечалась обратная связь между содержанием С-концевых телопептидов коллагена I типа в сыворотке крови и «кожным счётом» ($R= -0,46$, $p < 0,05$), индексом активности ($R= -0,49$, $p < 0,05$), длительностью ССД ($R= -0,3$,

$p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о разнонаправленных изменениях b-CrossLaps у пациентов с ССД, что предполагает как усиленную резорбцию кости, особенно в начальных стадиях болезни до развития значительного фиброза, так и относительно неизменную при длительно текущем процессе и закономерном развитии системного фиброза. Одновременно наблюдается и снижение интенсивности костеобразования по показателю ОК, наиболее выраженное при тяжелом течении ССД.

При оценке уровня остеопротегерина (ОПГ), как основного блокатора остеокластогенеза, отмечено, что в сыворотке крови у пациентов с ССД наблюдались более низкие средние значения данного параметра — 1,9 [0,5;12,0] пмоль/л по сравнению с контролем — 2,9 [2,2;4,0] пмоль/л. Однако различия не достигли статистической значимости. Следует отметить, что уровень ОПГ среди больных ССД был весьма вариабельным: у 38 пациентов данный параметр составил менее 2,9 пмоль/л, у 4 пациентов он находился в диапазоне от 3 до 10 пмоль/л и у 23 больных наблюдались достаточно высокие показатели ОПГ — более 10 пмоль/л. Среди больных ССД у пациентов с неизменённой МПК уровень ОПГ был значимо выше — 20,25 [8,8;23,2] пмоль/л, чем у пациентов с ОП — 1,2 [0,4;11,5] пмоль/л и остеопенией — 1,8 [0,4;12,0] пмоль/л. В зависимости от наличия менопаузы не было значимых различий показателя среди женщин: у доменопаузальных пациенток уровень ОПГ составил 1,7 [0,85;11,1] пмоль/л, у постменопаузальных — 1,9 [0,4;12,0] пмоль/л. При оценке ОПГ в сыворотке крови среди пациентов с различными характеристиками ССД достоверно более низкие значения данного параметра наблюдались при индексе активности (EScSG) более 3 баллов — 1,5 [0,4;11,5] пмоль/л, чем у пациентов с индексом активности (EScSG) менее 3 баллов — 16 [0,8;20,5] пмоль/л и у больных, принимавших ГКС — 1,2 [0,4;10,8] пмоль/л, чем у пациентов, ранее не лечившихся ГКС — 13,6 [2,4;21,7] пмоль/л. При диффузной форме также был отмечен более низкий уровень ОПГ в сыворотке крови — 1,56 [0,5;11,6] пмоль/л, чем при лимитированной — 9,3 [0,5;19,0], однако различия не достигли статистической значимости. Подобная тенденция прослеживалась и при выраженном фиброзе кожи — у пациентов с «кожным счётом» более 14 баллов по Роднану ОПГ был равен 1,2 [0,4;11,5] пмоль/л, у больных с «кожным счётом» менее 14 баллов — 2,4 [0,7;19] пмоль/л, $p > 0,05$.

С помощью метода ранговой корреляции Спирмена была определена прямая связь между уровнем ОПГ и значением кальция в сыворотке крови ($R=0,32$, $p < 0,05$), содержанием остеокальцина (ОК) ($R=0,32$, $p < 0,05$), С-концевых телопептидов ($R=0,3$, $p < 0,05$), МПК поясничного отдела позвоночника ($R=0,27$, $p < 0,05$), МПК проксимального отдела бедра ($R=0,26$, $p < 0,05$), Т-критерием шейки бедра ($R=0,26$, $p < 0,05$).

Также выявлены обратные связи между уровнем ОПГ и уровнем ИЛ-6 ($R = -0,25$, $p < 0,05$), дозы приёма ГКС ($R = -0,25$, $p < 0,05$) и длительности приёма ГКС ($R = -0,26$, $p < 0,05$).

При изучении содержания растворимого лиганда рецептора активатора нуклеарного фактора каппа-В (РАНКЛ) — главного стимулятора созревания остеокластов, были получены достоверные различия уровня параметра в сыворотке крови у больных ССД и относительно здоровых лиц. Так, у пациентов с ССД наблюдались значительно более высокие средние значения РАНКЛ — $0,2 [0,09;0,4]$ пмоль/л по сравнению с контрольной группой — $0,12 [0,07;0,18]$ пмоль/л. Среди пациентов уровень РАНКЛ был сопоставим с контролем и при внутригрупповом сравнении: ОП — $0,1 [0,08;0,4]$ пмоль/л, остеопении — $0,13 [0,1;0,8]$ пмоль/л. У мужчин с ССД получены достоверно более высокие средние значения РАНКЛ — $0,4 [0,4;0,8]$ пмоль/л, чем у женщин — $0,1 [0,08;0,3]$ пмоль/л. У доменопаузальных пациенток уровень РАНКЛ составил $0,1 [0,03;0,4]$ пмоль/л и был сопоставим с содержанием РАНКЛ в сыворотке крови у постменопаузальных женщин — $0,13 [0,09;0,3]$ пмоль/л.

При анализе уровня РАНКЛ среди пациентов с различными характеристиками ССД было показано, что у пациентов с «кожным счётом» более 14 баллов наблюдались достоверно более высокие показатели РАНКЛ — $0,3 [0,1;0,5]$ пмоль/л, чем при «кожном счёте» менее 14 баллов — $0,12 [0,085;0,22]$ пмоль/л. Также достоверные различия прослеживались среди пациентов в зависимости от приёма ГКС. У пациентов, не получавших ГКС, наблюдались более высокие значения РАНКЛ — $0,3 [0,2;0,5]$ пмоль/л против $0,1 [0,03;0,4]$ пмоль/л. Корреляционный анализ показал взаимосвязь между уровнем РАНКЛ и остеокальцином ($R = 0,46$, $p < 0,05$), МПК шейки бедра ($R = 0,29$, $p < 0,05$), МПК проксимального отдела бедра ($R = 0,4$, $p < 0,05$) и длительностью приёма ГКС ($R = -0,26$, $p < 0,05$).

Заключение

Таким образом, при ССД развитие остеопороза отмечается достоверно чаще по сравнению с относительно здоровыми. Анализ полученных данных, показавший существенное снижение уровня ОК при значениях С-концевых телопептидов коллагена I типа в сыворотке крови, в среднем близких к контрольным, позволяет конста-

тировать преобладание нарушения костеобразования у пациентов с ССД в большей степени, нежели резорбции кости, как механизма развития вторичного остеопороза, что ассоциируется с наиболее тяжелым течением ССД — диффузной формой, более высокой активностью (EScSG) и приёмом ГКС. Полученные данные в отношении снижения костеобразования согласуются с одновременным уменьшением уровня остеопротегерина — основного блокатора остеокластогенеза, также в большей степени сниженного при высоком индексе активности ССД, диффузной форме болезни, выраженном фиброзе кожи. Взаимосвязь активности ССД со снижением уровня блокатора костной резорбции была подтверждена обратной корреляцией остеопротегерина с уровнем основного провоспалительного цитокина — ИЛ6.

Значение активатора нуклеарного фактора каппа-В (РАНКЛ) — главного стимулятора остеокластогенеза в среднем у больных ССД оказалось повышенным, что соответствует литературным данным [10], но у пациентов со снижением МПК его содержание было близким к норме, что соответствовало снижению параметру резорбции кости. Результаты нашего исследования показали, что при более активном и тяжелом течении болезни параметр резорбции кости был ниже, как и содержание РАНКЛ — главного стимулятора созревания остеокластов, чем в начальных стадиях болезни, невыраженном фиброзе, в том числе кожи и, конечно, в отсутствии приёма ГКС, что, возможно, отражает наличие системных склеротических изменений, включая костную ткань, в условиях системного заболевания. Одновременное же подавление костеобразования, очевидно, приводит к неизбежному развитию остеопороза у большинства пациентов с ССД. Не были получены существенные изменения изучаемых параметров костного метаболизма и их регуляторов у женщин с ССД в зависимости от наличия и отсутствия менопаузы.

Таким образом, возможно, преобладающим механизмом, способствующим развитию остеопороза при ССД, является снижение интенсивности процессов костеобразования в условиях более тяжелого течения и высокой активности заболевания. По-видимому, провоспалительный цитокин ИЛ6 может являться важнейшим фактором, не только участвующим в патогенезе ССД, а также и в метаболизме костной ткани, и ее регуляции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В., Дедов И.И., Дзеранова Л.К., Драпкина О.М., Древалль А.В., Дубовицкая Т.А., Дудинская Е.Н., Ершова О.Б., Загородний Н.В., Илюхина О.Б., Канис Дж.А., Крюкова И.В., Лесняк О.М., Мамедова Е.О., Марченкова Л.А., Мельниченко Г.А., Никанкина Л.В., Никитинская О.А., Петрайкин А.В., Пигарова Е.А., Родионова С.С., Рожинская Л.Я., Скрипникова И.А., Тарбаева Н.В., Ткачева О.Н., Торопцова Н.В., Фарба Л.Я., Цориев Т.Т., Чернова Т.О., Юренева С.В., Якушевская О.В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // Остеопороз и остеопатии. 2021. № 2.
2. Российские клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е.Л. Насонова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. — 448 с.

3. Adami, G.; Fassio, A.; Rossini, M.; Caimmi, C.; Giollo, A.; Orsolini, G.; Viapiana, O.; Gatti, D. Osteoporosis in Rheumatic Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 5867.
4. Corrado A, Colia R, Mele A, Di Bello V, Trotta A, Neve A, et al. (2015) Relationship between Body Mass Composition, Bone Mineral Density, Skin Fibrosis and 25(OH) Vitamin D Serum Levels in Systemic Sclerosis. *PLoS ONE*10(9): e0137912. doi:10.1371/journal.pone.0137912
5. Gao, Li-xia, Hong-tao Jin, Xiao-mei Xue, Jia Wang and Dong-gang Liu. "Osteoporosis in rheumatic diseases." (2015).
6. Ruaro B, Casabella A, Paolino S, Pizzorni C, Alessandri E, Seriole C, Botticella G, Molfetta L, Odetti P, Smith V, Cutolo M (2018) Correlation between bone quality and microvascular damage in systemic sclerosis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57: 1548–1554
7. Добровольская Ольга Валерьевна, Демин Н.В., Смирнов А.В., Шорникова Л.А., Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Состояние костной ткани у молодых женщин с ревматическими заболеваниями // Научно-практическая ревматология. 2019. № 6.
8. Ефремова А.О., Торопцова Н.В., Добровольская О.В., Старовойтова М.Н., Десинова О.В., Никитинская О.А. Факторы риска низкой минеральной плотности костей у женщин в постменопаузе с системной склеродермией. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(5):592–598. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-592-598>
9. Barnes T.C., Anderson M.E., Moots R.J. The Many Faces of Interleukin-6: The Role of IL-6 in Inflammation, Vasculopathy, and Fibrosis in Systemic Sclerosis // *International Journal of Rheumatology.* — 2011. — Vol.2011. — P. 1–6
10. Taylan, A.; Birlık, M.; Kenar, G.; Toprak, B.; Gundogdu, B.; Gurler, O.; Karakas, B.; Akinci, B.; Sisman, A.R. Osteoprotegerin Interacts with Biomarkers and Cytokines that Have Roles in Osteoporosis, Skin Fibrosis, and Vasculopathy in Systemic Sclerosis: A Potential Multifaceted Relationship Between OPG/ RANKL/TRAIL and Wnt Inhibitors. *Mod. Rheumatol.* 2019, 29, 619–624
11. De Lauretis A, Sestini P, Pantelidis P. [et al.] Serum interleukin 6 is predictive of early functional decline and mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. // *J Rheumatol.* 2013. Vol.40. P. 435–446. doi:10.3899/jrheum.120725
12. Dovo, A.; Data, V.; Carignola, R.; Calzolari, G.; Vitetta, R.; Ventura, M.; Saba, L.; Severino, A.; Angeli, A. Circulating Osteoprotegerin and Soluble RANK Ligand in Systemic Sclerosis. *J. Rheumatol.* 2008, 35, 2206–2213.
13. Atteritano M, Sorbara S, Bagnato G, Mice- li G, Sangari D, Morgante S, Visalli E, Bagna- to G. Bone mineral density, bone turnover markers and fractures in patients with systemic sclerosis: a case control study. *PLoS One.* 2013;8(6): e66991. doi: 10.1371/journal.pone.0066991

© Иванова Юлия Юрьевна (romanчук-1994@bk.ru), Бугрова Ольга Викторовна,
Нагорнова Ксения Александровна, Полищук Инна Сергеевна.
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



г. Оренбург